

# ROYAUME DE BELGIQUE

N° 612.725



Classification Internationale :	607 d
Brevet mis en lecture le :	17-7-1962

MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES  
ET DE L'ÉNERGIE

## BREVET D'INVENTION

Le Ministre des Affaires Economiques et de l'Energie,

*Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;*

*Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;*

*Vu le procès-verbal dressé le 17 janvier 1962 à 15 h.05  
au greffe du Gouvernement provincial du Brabant;*

### ARRÊTE :

**Article 1.** — Il est délivré à la Sté dite: J.R. GEIGY S.A.,

à Bâle(Suisse),

repr.par l'Office Parette(Fred.Maes) à Bruxelles,

*un brevet d'invention pour : Nouveaux dérivés de la β-carboline porteurs  
d'une fonction amide et leur préparation,*

*qu'elle déclare avoir fait l'objet d'une demande de brevet  
déposée aux Etats-Unis d'Amérique le 18 janvier 1961, au  
nom de Mr Frederick Leonard dont elle est l'ayant droit.*

**Article 2.** — Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et  
périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention,  
soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

*Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention  
(mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui  
de sa demande de brevet.*

Bruxelles, le 17 juillet 1962.

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE :  
Le Directeur Général,

POOR  
QUALITY

612725

CAS : GC 49/1494/1\*

B R E V E T D' I N V E N T I O N .

Nouveaux dérivés de la  $\beta$ -carboline porteurs d'une fonction amide et leur préparation.

Société dite : J.R. G E I G Y S.A.

Priorité : Etats-Unis d'Amérique, 18 janvier 1961, N° 83.399,  
au nom de ~~Fredéric Renaut~~, dont elle est l'ayant dû.

La présente invention a pour objet de nouveaux amides de composés  $\beta$ -carboliniques et leurs sels avec des acides minéraux ou organiques, ainsi que leur procédé de préparation. Ces nouveaux composés ont d'intéressantes propriétés pharmacologiques.

Ces composés sont des dérivés de l'aribine encore nommée harmane ou 1-méthyl-9H-pyrido[3.4-b]indole. Ils répondent à la formule générale 1 annexée dans laquelle,

R représente l'hydrogène, un reste alkyle contenant au plus 5 atomes de carbone, un reste trifluorométhyle, un reste phényle ou un reste benzyle,

NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> représente un groupe amino, un groupe hydrazinc, un groupe mono- ou dialkylaminc contenant au plus 3 atomes de carbone par reste alkyle,

un groupe dialkylamino-alkylamino dont le nombre total d'atomes de carbone est d'au plus 6, un groupe hydroxyalkylamino contenant au plus 3 atomes de carbone, un groupe anilino,

5 un groupe phénylalkylamino dont le reste alkyle comporte au plus 3 atomes de carbone, un groupe pyridylamino ou un groupe pyridyl-alkylamino contenant au plus 3 atomes de carbone dans le reste alkyle,

10 R<sub>3</sub> représente l'hydrogène, un groupe alkyle contenant 1 à 5 atomes de carbone ou un groupe benzyle,

R<sub>4</sub> représente l'hydrogène ou un groupe alkyle contenant 1 à 5 atomes de carbone,

15 ou bien R<sub>5</sub> représente l'hydrogène ou un groupe alkyle contenant 1 à 5 atomes de carbone, et Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub> et Z<sub>3</sub> représentent chacun un atome d'hydrogène, ou bien R<sub>5</sub> et Z<sub>3</sub>, ainsi que Z<sub>1</sub> et Z<sub>2</sub> représentent une liaison supplémentaire,

20 ou bien R<sub>5</sub> et Z<sub>3</sub> représentent une liaison supplémentaire, et Z<sub>1</sub> et Z<sub>2</sub> représentent chacun un atome d'hydrogène,

X représente l'oxygène ou le soufre,

et Y représente l'hydrogène, un halogène, un

25 groupe alkyle ou alcoxy contenant 1 à 3 atomes de carbone ou un groupe hydroxyle.

Ainsi que la Demanderesse l'a trouvé, ces composés, qui ont une toxicité beaucoup plus faible que l'harmane, agissent sur le système nerveux central et exercent également des effets cardiovasculaires. En raison de leurs propriétés sédatives ataractiques, potentialisatrices des narcoses, anti-

*h*

- 3 -

*convulsivantes, antagonistes à la sérotonine et anti-hypertensives, les composés de cette classe peuvent être utilisés comme psychosédatifs (tranquillisants).*

Comme restes alkyles pour les substituants R, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> on mentionnera par exemple les restes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, amyle et isoamyle. En plus des restes explicitement mentionnés, le substituant NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> peut être par exemple un groupe méthylamino, éthylamino, propylamino, isopropylamino, butylamino, aminométhyle, diméthylamino, diéthylamino, méthyléthylamino, dipropylamino, diméthylaminoéthylamino, diéthylaminoéthylamino, hydroxyméthylamino, α- ou β-hydroxyéthylamino, benzylamino, phényléthylamino ou β-pyridyléthylamino.

Pour préparer les composés conformes à l'invention qui répondent à la formule générale 1, on fait réagir un acide carboxylique répondant à la formule générale 2 annexée, dans laquelle R, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> et Y ont les significations indiquées ci-dessus, ou un dérivé fonctionnel approprié d'un tel composé, avec un composé de formule générale 3 annexée, dans laquelle NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> a la signification indiquée ci-dessus, et on transforme, s'il y a lieu, un amide de formule 1 ainsi obtenu (X = O) en un thioamide de formule 1 (X = S), et ensuite on transforme par hydrogénéation un composé de formule générale 1 dans lequel R<sub>5</sub>, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub> et Z<sub>3</sub> représentent chacun un atome d'hydrogène, en un composé de formule générale 1 dans lequel Z<sub>1</sub> et Z<sub>2</sub> désignent chacun un atome d'hydrogène et Z<sub>3</sub> et Z<sub>5</sub> forment une liaison supplémentaire, ou bien on transforme un

composé de formule générale 1, dans lequel  $R_5$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$  et  $Z_3$  représentent chacun un atome d'hydrogène, ou  $Z_1$  et  $Z_2$  représentent chacun un atome d'hydrogène et  $Z_3$  et  $Z_5$  forment une liaison supplémentaire, en un composé répondant à la formule générale 1, dans lequel les deux couples  $R_5, Z_3$  et  $Z_1, Z_2$  représentent chacun une liaison supplémentaire.

Comme dérivé fonctionnel d'acide carboxylique on peut envisager un halogénure d'acide carboxylique, plus spécialement un chlorure. Les esters carboxyliques sont également des dérivés particulièrement appropriés pour cette réaction, surtout les esters alkyliques inférieurs, comme par exemple les esters méthyliques ou éthyliques, mais aussi les esters benzyliques.

Pour effectuer la réaction, il est recommandé de dissoudre l'ester dans le méthanol et d'ajouter ensuite le composé de formule 3. Pour préparer les amides non substitués répondant à la formule 1 ( $R_1 = R_2 = H$ ) on envoie un courant de gaz ammoniac dans la solution méthanolique de l'ester, par exemple à la température ambiante, jusqu'à saturation, après quoi on laisse reposer le mélange réactionnel en récipient clos pendant quelques heures à quelques jours. La réaction avec des amines à point d'ébullition élevé, par exemple avec l'aniline ou la benzylamine, peut être accélérée par un chauffage de plusieurs heures à reflux. La réaction peut aussi se faire à l'autoclave.

La réaction d'un halogénure d'un acide de formule générale 2 (par exemple  $\text{COCl}$  ou  $\text{COBr}$  au lieu de  $\text{COOH}$ ) avec un composé de formule générale 3

est de préférence réalisée par chauffage du mélange réactionnel à reflux. Pour fixer l'acide halohydrique alors formé on utilise par exemple un excès de la base. L'halogénure d'acide carboxylique nécessaire 5 pour cette réaction se prépare de façon usuelle ; par exemple le chlорure s'obtient à partir de l'acide carboxylique libre et du chlorure de thionyle.

Lorsque, pour préparer les composés de formule 1, on part des acides carboxyliques libres 10 répondant à la formule 2 et d'un composé répondant à la formule 3, il est bon de chauffer le mélange réactionnel tout en chassant par distillation l'eau formée, par exemple par distillation azéotropique avec du toluène. On peut également effectuer la réaction 15 en envoyant une amine de formule 3 dans l'acide fondu répondant à la formule 2.

Les esters d'acides 1.2.3.4-tétrahydro- $\beta$ -carboline-3-carboxyliques, d'acides 3.4-dihydro- $\beta$ -carboline-3-carboxyliques ou d'acides  $\beta$ -carbolinc-3-carboxyliques, que l'on utilise comme corps de départ, 20 s'obtiennent par des méthodes connues. On prépare des esters alkyliques inférieurs d'acides 1.2.3.4-tétrahydro- $\beta$ -carboline-3-carboxyliques par exemple en condensant avec un aldéhyde un D,L-tryptophane 25 éventuellement porteur des substituants conformes à la définition donnée ci-dessus pour R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> et Y, et en estérifiant ensuite les acides formés, ou inversement en estérifiant un D,L-tryptophane avec un alcanol inférieur et en condensant ensuite le produit 30 avec un aldéhyde. En déshydrogénant avec du soufre ou du chloranile les acides 1.2.3.4-tétrahydro- $\beta$ -carboline-3-carboxyliques mentionnés ci-dessus

on crée le noyau aromatique, c'est-à-dire qu'on obtient des esters d'acides  $\beta$ -carboline-3-carboxyliques. La saponification des esters mentionnés, effectuée de la manière habituelle, conduit aux acides carboxyliques correspondants.

5 Les thiocarboxamides de la 1.2.3.4-tétrahydro- $\beta$ -carboline, de la 3.4-dihydro- $\beta$ -carboline ou de la  $\beta$ -carboline, qui répondent à la formule générale 1 dans laquelle X désigne le soufre, peuvent être préparés par exemple à partir des amides correspondants, qui répondent à la formule 1 dans laquelle X représente l'oxygène, par traitement avec 10 le pentasulfure de phosphore dans la pyridine, à reflux.

15 Pour préparer des composés de formule 1 à groupe amide ou thio-amide libre (formule 1,  $R_1 = R_2 = H$ ), une variante de ce procédé consiste à hydrolyser partiellement des nitriles répondant à la formule générale 4, dans laquelle R,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$ , 20  $Z_3$  et Y ont les significations indiquées ci-dessus à propos de la formule 1, pour les transformer en amides répondant à la formule générale 5 annexée ( $X = O$ ), que l'on peut ensuite convertir, si on le désire, en thio-amides de même formule (formule 5. 25 avec ( $X = S$ ) par réaction avec du pentasulfure de phosphore.

L'hydrolyse partielle est de préférence réalisée en présence d'acides minéraux, comme par exemple l'acide chlorhydrique ou, plus particulièrement, l'acide sulfurique, et à température élevée. Mais elle réussit également avec des solutions de peroxyde d'hydrogène, par exemple à des concentra-

tions de 5 à 25 %, à chaud.

Cette variante est particulièrement importante pour la préparation d'amides et de thio-amides de formule 1, dans lesquels le système hétérocyclique est totalement aromatique, c'est-à-dire dans lesquels les deux couples  $Z_1, Z_2$  et  $R_5, Z_3$  représentent chacun une liaison supplémentaire. On peut préparer les 3-cyano- $\beta$ -carbolines correspondantes, par exemple en halogénant des  $\beta$ -carbolines, par exemple l'harmane (ou 1-méthyl- $\beta$ -carboline) commerciale, et en transformant en nitriles les 3-halogéno- $\beta$ -carbolines formées par traitement avec un cyanure, plus particulièrement avec un cyanure alcalin. L'halogénéation mentionnée est de préférence une bromation.

Mais l'on peut aussi avoir recours à la variante qui vient d'être exposée lorsqu'on désire préparer des amides et des thio-amides de formule générale 1, comportant un squelette cyclique de 3.4-dihydro- ou 1.2.3.4-tétrahydro- $\beta$ -carboline : on prépare alors les corps de départ nécessaires à partir d'un indole-3-acétaldéhyde. Par la synthèse de Strecker on transforme ce composé en un  $\alpha$ -amino- $\beta$ -[indole]- (3) $\gamma$ -propionitrile, qu'on cyclise ensuite avec un aldéhyde pour obtenir le corps de départ cherché.

Une autre variante du procédé de l'invention pour préparer des composés de formule générale 1 consiste à traiter des tryptamides substitués (c'est-à-dire des amides d'acides  $\alpha$ -amino- $\beta$ -[indole]- (3) $\gamma$ -propioniques) répondant à la formule générale 6 annexée, dans laquelle  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5$  et Y ont les significations données plus haut, avec un aldéhyde répondant à la formule générale  $R - CHO$ , dans laquelle R a la signification indiquée plus haut.

Les 1.2.3.4-tétrahydro- $\beta$ -carbolines alors obtenues peuvent être déshydrogénées, par exemple avec du sélénium ou du chloranile, en  $\beta$ -carbolines portant les substituants correspondants. Si on le désire, on transforme les amides en thio-amides, de la manière habituelle, par réaction avec le pentasulfure de phosphore.

Avec des acides minéraux ou organiques, comme l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide sulfurique, l'acide phosphorique, l'acide méthane-sulfonique, l'acide éthane-disulfonique, l'acide  $\beta$ -hydroxyéthane-sulfonique, l'acide acétique, l'acide succinique, l'acide fumarique, l'acide maléique, l'acide malique, l'acide tartrique, l'acide citrique, l'acide benzoïque, l'acide salicylique, l'acide mandélique, et également avec d'autres acides convenables, les composés conformes à l'invention forment des sels dont certains ont une bonne solubilité dans l'eau.

*Il est bien entendu que la présente invention ne concerne pas les composés décrits lorsqu'ils sont utilisés en thérapeutique.*

Les exemples suivants illustrent la présente invention sans aucunement en limiter la portée.

EXEMPLE 1 :

a) Chlorhydrate de l'ester méthylique du tryptophane.

A 0°C on sature par du gaz chlorhydrique un mélange de 200,0 g de d.l-tryptophane dans 2000 ml de méthanol. Après avoir laissé le mélange pendant 24 heures on le filtre et on sèche les cristaux filtrés

sous pression réduite. On concentre le filtrat à siccité et on reprend le résidu dans 1 litre d'éther diéthylique pour le faire cristalliser. On recueille 245,2 g du produit (98,54 %) qui fond à 238°C.

- 5 b) Ester méthylique de l'acide 1-méthyl-1.2.3.4-tétrahydro- $\beta$ -carboline-3-carboxylique.

Dans 2000 ml d'eau et 200,0 ml d'acétaldehyde on introduit en agitant 485,0 g de chlorhydrate de l'éther méthylique du tryptophane et on laisse réagir jusqu'à ce que le mélange donne une réaction négative à la ninhydrine. On ajoute au mélange 1 litre de chloroforme et 100 ml d'hydroxyde d'ammonium, ce qui fait monter le pH à 8, on extrait à fond avec du chloroforme, on lave à l'eau, on sèche sur sulfate de magnésium, on filtre, on évapore le filtrat à siccité et on recristallise dans du méthanol. On sèche les cristaux sous pression réduite. On recueille 399,0 g du produit (85,80 %) qui fond à 114-115°C.

- 20 c) Amide de l'acide 1-méthyl-1.2.3.4-tétrahydro- $\beta$ -carboline-3-carboxylique.

On dissout dans du méthanol 120,0 g d'ester méthylique de l'acide 1-méthyl-1.2.3.4-tétrahydro- $\beta$ -carboline-3-carboxylique. On sature la solution par de l'ammoniac et, après un séjour de 3 jours, on filtre. On sèche les cristaux sous pression réduite, on évapore le filtrat à siccité et on recristallise le résidu dans du méthanol. On recueille 98,3 g du produit (soit un rendement de 87,2 %) qui fond à 205°C.

De la même façon on obtient les composés suivants :

- l'amide de l'acide 1.2.3.4-tétrahydro- $\beta$ -carboline-3-carboxylique, qui fond à 222°C ;  
l'amide de l'acide 1-benzyl-1.2.3.4-tétrahydro- $\beta$ -carboline-3-carboxylique, qui fond à 197-198°C ;

l'amide de l'acide N.1-diméthyl-1.2.3.4-tétrahydro- $\beta$ -carboline-3-carboxylique, qui fond à 215°C ;  
l'amide de l'acide N-(2-diéthylaminoéthyl)-1-méthyl-1.2.3.4-tétrahydro- $\beta$ -carboline-3-carboxylique, qui  
5 fond à 176°C ;  
l'amide de l'acide 1-phényl-1.2.3.4-tétrahydro- $\beta$ -carboline-3-carboxylique, qui fond à 232-235°C ;  
l'amide de l'acide N-méthyl-1-trifluorométhyl-1.2.3.4-tétrahydro- $\beta$ -carboline-3-carboxylique, qui fond à  
10 237-240°C ;  
l'amide de l'acide 1-trifluorométhyl-1.2.3.4-tétrahydro- $\beta$ -carboline-3-carboxylique, qui fond à 209-213°C.

## EXEMPLE 2 :

15 Amide de l'acide N-méthyl-1-benzyl- $\beta$ -carboline-3-carboxylique.

On mélange 4,90 g d'ester méthylique de l'acide 1-benzyl- $\beta$ -carboline-3-carboxylique avec 100 ml de méthanol. Tout en refroidissant par de la glace on sature le mélange par de la méthylamine gazeuse et on le laisse ensuite reposer pendant 14 jours à la température ambiante. Après quoi on l'évapore à siccité et on recristallise le résidu dans du n-butanol. Le point de fusion de ce composé est de 253°C. Le rendement est de 75 %, la quantité obtenue étant de 3,66 g.

De la même façon on prépare :

l'amide de l'acide N-éthyl-1-méthyl- $\beta$ -carboline-3-carboxylique, qui fond à 230°C ;  
l'amide de l'acide N.1-diméthyl- $\beta$ -carboline-3-carboxylique, qui fond à 293-294°C ;  
30 l'amide de l'acide N-méthyl-1-isopropyl- $\beta$ -carboline-3-carboxylique, qui fond à 296-297°C ;

l'amide de l'acide N-méthyl-1-phényl-β-carboline-3-carboxylique, qui fond à 256-257°C.

EXEMPLE 3 :

5 Amide de l'acide N-(3-pyridyl)-1-isopropyl-β-carboline-3-carboxylique.

On chauffe à 250°C pendant 1 heure, sans solvant, 2,0 g d'ester méthylique de l'acide 1-isopropyl-β-carboline-3-carboxylique et 1,70 g de 3-amino-pyridine. La solution refroidie, qui cristallise en partie, est traitée par de l'eau chaude, traitement qui a pour but d'éliminer l'excès de 3-amino-pyridine.  
10 On sépare l'eau par décantation et on recristallise le résidu huileux à deux reprises dans du dioxane. On recueille 1,5 g du produit (61 %) qui fond à  
15 264-265°C.

De manière analogue on prépare :

l'amide de l'acide N-phényl-1-méthyl-β-carboline-3-carboxylique, qui fond à 273-275°C ;

20 l'amide de l'acide N-benzyl-1-méthyl-β-carboline-3-carboxylique, qui fond à 295-296°C ;

l'amide de l'acide N-(3-pyridylméthyl)-1-méthyl-β-carboline-3-carboxylique, qui fond à 308-310°C ;

25 l'amide de l'acide N-(3-pyridylméthyl)-1-méthyl-β-carboline-3-carboxylique, qui fond à 265-266°C ;

EXEMPLE 4 :

Amide de l'acide N-diéthylaminoéthyl-1-benzyl-β-carboline-3-carboxylique.

On fait bouillir à reflux pendant 3 heures dans un bain d'huile, un mélange de 5,00 g d'ester méthylique de l'acide 1-benzyl-β-carboline-3-carboxylique et de 10 ml de diéthylamino-éthyl-amine, on le refroidit, on le dilue avec de l'éther et on le filtre. On recristallise le produit dans l'isopropanol

et on en recueille 5,20 g (82,2 % de la quantité théorique). Son point de fusion est de 161-182 °C.

En opérant de la même manière on prépare les composés suivants :

- 5 l'amide de l'acide N-( $\beta$ -diéthylaminoéthyl)-1-isopropyl- $\beta$ -carboline-3-carboxylique, qui fond à 174-176 °C ;  
l'amide de l'acide N-( $\beta$ -diéthylaminoéthyl)-1-phényl- $\beta$ -carboline-3-carboxylique, qui fond à 172-173 °C ;  
l'amide de l'acide N-( $\gamma$ -diméthylaminopropyl)-1-phényl- $\beta$ -carboline-3-carboxylique, qui fond à 189-191 °C ;  
10 l'amide de l'acide N-( $\gamma$ -diméthylaminopropyl)-1-isopropyl- $\beta$ -carboline-3-carboxylique, qui fond à 176-177 °C.

EXEMPLE 5 :

Amide de l'acide N-( $\beta$ -hydroxyéthyl)-1-phényl- $\beta$ -carboline-3-carboxylique.

On chauffe à reflux pendant 3 heures 5,0 g d'ester méthylique de l'acide 1-phényl- $\beta$ -carboline-3-carboxylique avec 50 ml d'éthanolamine. On évapore le mélange réactionnel à siccité. A plusieurs reprises 20 on dissout le résidu d'évaporation dans du xylène et on évapore le solvant et on obtient ainsi un produit que l'on recristallise dans l'isopropanol. Il fond alors à 236-237 °C. On en recueille 4,0 g, soit 73 % de la quantité théorique.

25 De la même façon on obtient :

l'amide de l'acide N-( $\beta$ -hydroxyéthyl)-1-benzyl- $\beta$ -carboline-3-carboxylique, qui fond à 244 °C, et  
l'hydrazide de l'acide  $\beta$ -carboline-3-carboxylique, qui fond à 292-293 °C.

## EXEMPLE 6 :

Amide de l'acide N,N-diéthyl-1-méthyl- $\beta$ -carboline-3-carboxylique.

On fait bouillir à reflux pendant

- 5      1 heure 1/2 50 ml de chlorure de thionyle avec 5 g  
       d'acide 1-méthyl- $\beta$ -carboline-3-carboxylique, corps /méthylique/  
       que l'on obtient par saponification de l'ester/de  
       l'acide 1-méthyl- $\beta$ -carboline-3-carboxylique, préparé  
       lui-même d'après l'exemple 7 à partir du composé  
 10     tétrahydrogéné correspondant. On chasse l'excès de  
       chlorure de thionyle par distillation sous pression  
       réduite. On ajoute au résidu, en refroidissant, 50 ml  
       de diéthylamine et on fait bouillir à reflux pendant  
       5 heures. On concentre le mélange réactionnel sous  
 15     pression réduite et on traite le résidu par de la  
       glace et du bicarbonate de sodium. On sépare par fil-  
       tration le précipité cristallisé et on le recristallise  
       dans l'acétate d'éthyle, puis dans l'éthanol à 40 %  
       et à nouveau dans l'acétate d'éthyle. On en recueille  
 20     3,35 g, quantité qui correspond à un rendement de  
       53,8 %. Son point de fusion est de 184°C.

De manière analogue on obtient :

- l'amide de l'acide N-( $\beta$ -diéthylaminoéthyl)-1-méthyl- $\beta$ -carboline-3-carboxylique, qui fond à 169°C, et  
 25     l'amide de l'acide N-( $\beta$ -hydroxyéthyl)-1-méthyl- $\beta$ -carboline-3-carboxylique, qui fond à 220-222°C.

## EXEMPLE 7 :

- a) Amide de l'acide 1-méthyl- $\beta$ -carboline-3-carboxylique.

- 30      On agite à 140-150°C pendant 20 heures  
       260 g d'amide de l'acide 1-méthyl-1.2.3.4-tétrahydro- $\beta$ -carboline-3-carboxylique, qui a été préparé selon  
       l'exemple 1, avec 72,4 g de soufre et 17,30 ml de

diméthylformamide. On verse la solution refroidie  
dans une <sup>grande/</sup> quantité d'eau glacée, on sépare les cristaux par filtration, on les lave à l'eau, on les sèche et on les recristallise dans un mélange de méthanol et de dioxane : on en obtient 180,7 g (70,7 %).

5 Ce composé fond à 284-285°C.

b) Méthane-sulfonate de la 1-méthyl-3-carbamyl- $\beta$ -carboline.

On dissout 2,95 g d'amide de l'acide  
10 1-méthyl- $\beta$ -carboline-3-carboxylique dans 75 ml de méthanol chaud, on ajoute 2 ml d'acide méthane-sulfonique, et le sel cherché cristallise alors presque instantanément. On le sépare par filtration, on le lave avec du méthanol et on le sèche. On en recueille 3,2 g.  
15 Il fond à 336°C.

EXEMPLE 8 :

a) Ester méthylique de l'acide 1-trifluorométhyl- $\beta$ -carboline-3-carboxylique.

On ajoute 16,8 g de permanganate de potassium à une solution de 8,1 g d'ester méthylique de l'acide 1.2.3.4-tétrahydro-1-trifluorométhyl- $\beta$ -carboline-3-carboxylique dans 350 ml d'acétone.  
20 Lorsqu'on a cessé la réaction exothermique initiale on fait bouillir le mélange à reflux pendant 2 heures 1/2, on le filtre et on concentre le filtrat. On purifie le résidu avec du noir animal et, finalement, on recristallise le produit avec du xylène anhydre :

25 on l'obtient en aiguilles blanches. La quantité recueillie est de 2,72 g (34 %) et le point de fusion  
30 est de 252-253°C.

b) Amide de l'acide 1-trifluorométhyl- $\beta$ -carboline-3-carboxylique.

On dissout 18,0 g de l'ester méthylique de l'acide 1-trifluorométhyl- $\beta$ -carboline-3-carboxylique préparé selon a) dans 100 ml de méthanol absolu et on sature la solution par du gaz ammoniac anhydre. On laisse reposer le mélange pendant 5 jours à la température ambiante, puis on le concentre sous pression réduite. On recristallise le résidu solide dans un mélange de tétrahydrofurane et d'éther isopropylique. Le point de fusion est de 309-310°C et le rendement de 80 %.

De manière analogue on obtient :

- l'amide de l'acide 1-méthyl-9-benzyl- $\beta$ -carboline-3-carboxylique, qui fond à 237-238°C ;  
l'amide de l'acide  $\beta$ -carboline-3-carboxylique, qui fond à 314-315°C ;  
l'amide de l'acide 1-isopropyl- $\beta$ -carboline-3-carboxylique, qui fond à 275-276°C ;  
l'amide de l'acide 1-phényl- $\beta$ -carboline-3-carboxylique, qui fond à 262-263°C ;  
l'amide de l'acide 1-benzyl- $\beta$ -carboline-3-carboxylique, qui fond à 208°C.

EXAMPLE 9 :

- Amide de l'acide 1-méthyl- $\beta$ -carboline-3-thiocarboxylique.

On fait bouillir à reflux pendant 2 heures 1/2, sous agitation, un mélange de 5,00 g de l'amide de l'acide 1-méthyl- $\beta$ -carboline-3-carboxylique préparé selon l'exemple 7, 100 ml de pyridine anhydre et 5,00 g de pentasulfure de phosphore. On refroidit le mélange, on le verse dans un mélange de glace et d'ammoniaque, on étend à 4 litres avec de l'eau et on

filtre. On lave le gâteau de filtration avec de l'eau et on le recristallise dans 150 ml de 2-méthoxy-éthanol aqueux à 60 %. On recueille 1,30 g de composé qui fond à 258-260°C.

5 EXEMPLE 10 :

Chlorhydrate de la 1-méthyl-3-carbamyl-3,4-dihydro- $\beta$ -carboline.

a) Chlorhydrate de la 1-méthyl-3-méthoxycarbonyl-3,4-dihydro- $\beta$ -carboline.

10 On applique, en y apportant quelques modifications, le procédé de Tschesche et autres, Chem. Ber. 93, 271 (1960). On sature par du gaz chlorhydrique anhydre, pendant 4 heures, une suspension de 20,0 g d'acide 1-méthyl-3,4-dihydro- $\beta$ -carboline-3-carboxylique dans 950 ml de méthanol absolu. On abandonne la solution, alors complètement limpide, au réfrigérateur pendant 16 heures et on la concentre à environ 30°C sous pression réduite. On recristallise le résidu solide dans un mélange de parties égales de méthanol et d'éther isopropylique. On recueille 17,8 g de composé (73 %) qui fond à 196-198°C (valeur trouvée dans la littérature : 192°C).

20 b) Ester méthylique de l'acide 1-méthyl-3,4-dihydro- $\beta$ -carboline-3-carboxylique, préparé par un autre procédé.

25 On fait bouillir à reflux pendant 1 heure 1/4, dans une atmosphère d'argon, 84 g de l'ester méthylique du N-acétyl-d,L-tryptophane, préparé selon H.T. Huang, J. Amer. Chem. Soc. 73, 1546 (1951), avec 420 ml de trichlorure de phosphore. On concentre la solution noire sous pression réduite, et on élimine les dernières traces du trichlorure de phosphore par distillation avec du toluène. On ajoute

au résidu 100 ml d'éthanol et 300 ml d'une solution d'acide chlorhydrique à 10 %, et on fait bouillir à reflux pendant 4 heures. Tout en refroidissant à environ 10°C on ajoute 180 ml d'hydroxyde d'ammonium concentré pour neutraliser. On sépare le précipité par filtration et on le lave à l'eau jusqu'à ce qu'on ne puisse plus déceler d'ions chlore, on le lave ensuite avec de l'éthanol et on le sèche. On recueille 38 g (52 %) de composé fondant à 201-202°C. On le recristallise dans de l'hydroxyde d'ammonium concentré sous atmosphère d'argon, après quoi il fond à 204-205°C.

10

c) Chlorhydrate de la 1-méthyl-3-carbamyl-3,4-dihydro-β-carboline.

On sature par du gaz ammoniac anhydre, en refroidissant, une solution de 2,0 g de chlorhydrate de la 1-méthyl-3-méthoxycarbonyl-3,4-dihydro-β-carboline dans 100 ml de méthanol. On laisse reposer la solution pendant 5 jours, à  $0 \pm 5^\circ\text{C}$  dans une atmosphère d'azote, puis on la concentre sous vide à une température inférieure à 30°C. On traite le résidu avec 5 ml d'une solution alcoolique 2,4-n d'acide chlorhydrique, puis on filtre. En ajoutant de l'éther isopropylique au filtrat on précipite 0,7 g (37 %) du composé cherché. Il fond à 271-274°C. Après recristallisation dans l'éthanol et purification avec du noir animal, le point de fusion est de 278-280°C.

20

EXEMPLE 11 :

Amide de l'acide 1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-β-carboline-3-carboxylique.

30

On secoue pendant 20 heures à 25°C 2,03 g d'amide du tryptophane (préparé d'après D.O. Holland et J.H.C. Naylor, J.Chem.Soc. 1953, 285), 1,6 ml d'acide sulfurique 6,25-n et 4,0 ml d'acétal-

déhyde dans 40 ml d'eau. Lorsque cette opération est terminée, la réaction à la ninhydrine est négative. On refroidit la solution à 0°C, on l'alcalinise avec une lessive de soude caustique à 5 %, et on l'extract à trois reprises avec chaque fois 200 ml de chloroforme. On sèche les extraits sur carbonate de potassium et on évapore. On recristallise le résidu dans le chloroforme et on sèche sous pression réduite. On recueille 1,17 g (51 %) de composé fondant à 206-208°C.

6

## R E S U M E

La présente invention comprend notamment :

1°) A titre de produits industriels nouveaux, les amides d'acides  $\beta$ -carboline-carboxyliques répondant à la formule générale 1 annexée, dans laquelle,

R représente l'hydrogène, un reste alkyle contenant au plus 5 atomes de carbone, un reste trifluorométhyle, un reste phényle ou un reste benzyle,

$NR_1R_2$  représente un groupe amino, un groupe hydrazino, un groupe mono- ou dialkyl-amino contenant au plus 3 atomes de carbone par reste d'alkyle, un groupe dialkylaminoalkylamino contenant au total au plus 6 atomes de carbone, un groupe hydroxyalkylamino contenant au plus 3 atomes de carbone, un groupe anilino, un groupe phénylalkylamino contenant au plus 3 atomes de carbone dans son reste alkyle, un groupe pyridylamino ou un groupe pyridylalkylamino contenant au plus 3 atomes de carbone dans son reste alkyle,

$R_3$  représente l'hydrogène, un groupe alkyle contenant 1 à 5 atomes de carbone ou un groupe benzyle,

$R_4$  représente l'hydrogène ou un groupe alkyle contenant 1 à 5 atomes de carbone,

ou bien  $R_5$  représente l'hydrogène ou un groupe alkyle contenant 1 à 5 atomes de carbone, et  $Z_1$ ,  $Z_2$  et  $Z_3$  représentent chacun un atome d'hydrogène,



ou bien les couples  $R_5, Z_3$  et  $Z_1, Z_2$  représentent chacun une liaison supplémentaire,

ou bien  $R_5$  et  $Z_3$  forment une liaison supplémentaire et  $Z_1$  et  $Z_2$  représentent chacun un atome d'hy-

drogène,

X représente l'oxygène ou le soufre, et

Y représente l'hydrogène, un halogène, un groupe alkyle ou alcoxy contenant 1 à 3 atomes de carbone, ou un groupe hydroxyle,

ainsi que les sels que forment ces composés par addition avec des acides minéraux ou organiques.

2°) Un procédé de préparation des composés spécifiés sous 1°) selon lequel on fait réagir un acide carboxylique répondant à la formule générale 2 annexée

dans laquelle R,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$  et Y ont les significations indiquées sous 1°), ou un dérivé fonctionnel réactif d'un tel acide, avec un composé répondant à la formule générale 3 annexée, dans laquelle  $NR_1R_2$  a la signification indiquée sous 1°),

et l'on transforme éventuellement un composé ainsi obtenu de formule générale 1, dans lequel X représente l'oxygène, en un composé de même formule dans lequel X représente le soufre, et de plus, si on le désire, on déshydrogène un composé de formule générale 1, dans lequel  $R_5$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$  et  $Z_3$  représentent

chacun un atome d'hydrogène, pour le convertir en un composé de formule générale 1, dans lequel  $Z_1$  et  $Z_2$  représentent chacun un atome d'hydrogène et  $Z_3$  et  $R_5$  forment une liaison supplémentaire, ou on trans-

forme un composé de formule générale 1, dans lequel  $R_5$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$  et  $Z_3$  représentent chacun un atome d'hy-

drogène, ou  $Z_1$  et  $Z_2$  représentent chacun un atome d'hydrogène et  $Z_3$  et  $R_5$  forment une liaison supplémentaire, en un composé répondant à la formule générale 1, dans lequel les couples  $R_5, Z_3$  et  $Z_1, Z_2$  représentent chacun une liaison supplémentaire.

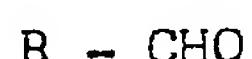
3°) Des modes d'exécution spécifiés sous 2°), présentant les particularités suivantes, prises séparément ou en combinaison :

a) pour préparer un composé de formule 1 dans lequel les symboles  $R_1$  et  $R_2$  représentent chacun un atome d'hydrogène, on transforme un nitrile répondant à la formule générale 4 annexée, dans laquelle  $R$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$  et  $Y$  ont les significations indiquées sous 1°, par hydrolyse partielle du groupe nitrile, en un amide répondant à la formule générale 5 annexée, dans laquelle  $R$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$  et  $Y$  ont les significations indiquées sous 1°) et dans laquelle  $X$  représente l'oxygène, et ensuite, si on le désire, on convertit cet amide en un thio-amide répondant à la formule générale 5, dans laquelle  $X$  désigne le soufre, et en outre, s'il y a lieu, on déshydrogène un composé de formule 1, dans lequel  $R_5$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$  et  $Z_3$  représentent chacun un atome d'hydrogène, pour le transformer en un composé de formule 1, dans lequel  $Z_1$  et  $Z_2$  représentent chacun un atome d'hydrogène et  $Z_3$  et  $R_5$  forment une liaison supplémentaire, ou encore on transforme par déshydrogénéation un composé de formule 1, dans lequel  $R_5$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$  et  $Z_3$  représentent chacun un atome d'hydrogène, ou  $Z_1$  et  $Z_2$  représentent chacun un atome d'hydrogène et  $Z_3$  et  $R_5$  forment une liaison supplémentaire, en un composé de formule 1, dans lequel les

6

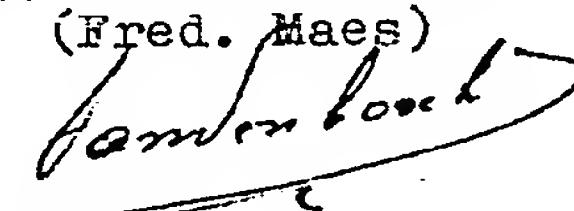
couples  $R_5, Z_3$  et  $Z_1, Z_2$  représentent chacun une liaison supplémentaire ;

b) on fait réagir un  $\alpha$ -amino- $\beta$ -indole-(3)-propionamide substitué (tryptamide) répondant à la formule générale 6 annexée, dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et Y ont les significations indiquées sous 1°), avec un aldéhyde répondant à la formule générale



dans laquelle R a la signification indiquée sous 1°), puis, si on le désire, on convertit un composé ainsi obtenu répondant à la formule 1 dans laquelle X représente l'oxygène, en un composé de même formule dans laquelle X représente le soufre, et en outre, si on le désire, on transforme par déshydrogénéation un composé de formule 1, dans lequel  $R_5$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$  et  $Z_3$  représentent chacun un atome d'hydrogène, en un composé de formule 1, dans lequel  $Z_1$  et  $Z_2$  représentent chacun un atome d'hydrogène et  $Z_3$  et  $R_5$  représentent ensemble une liaison supplémentaire, ou on transforme par déshydrogénéation un composé de formule 1, dans lequel  $R_5$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$  et  $Z_3$  représentent chacun un atome d'hydrogène, ou  $Z_1$  et  $Z_2$  représentent chacun un atome d'hydrogène et  $Z_3$  et  $R_5$  forment ensemble une liaison supplémentaire, en un composé de formule 1, dans lequel les couples  $R_5, Z_3$  et  $Z_1, Z_2$  représentent chacun une liaison supplémentaire.

Bruxelles, le 17 janvier 1962.  
p.p. Société : J.R. GEIGY S.A.  
Pr. Office Parette  
(Fred. Maes)

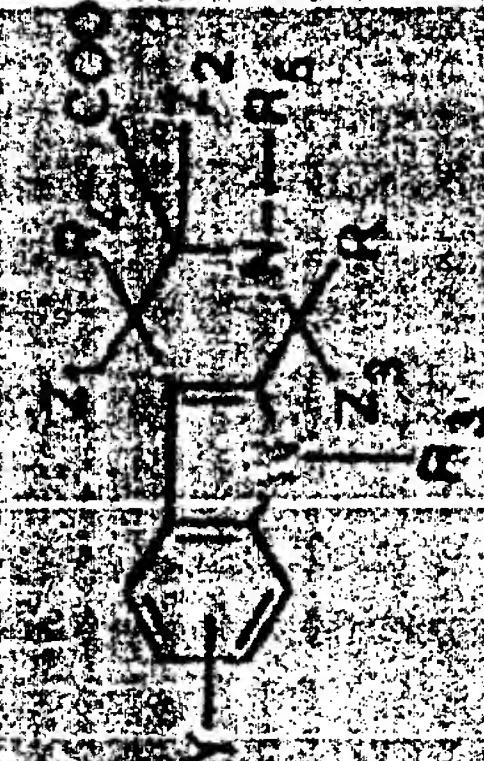


618725

FORMULE 3



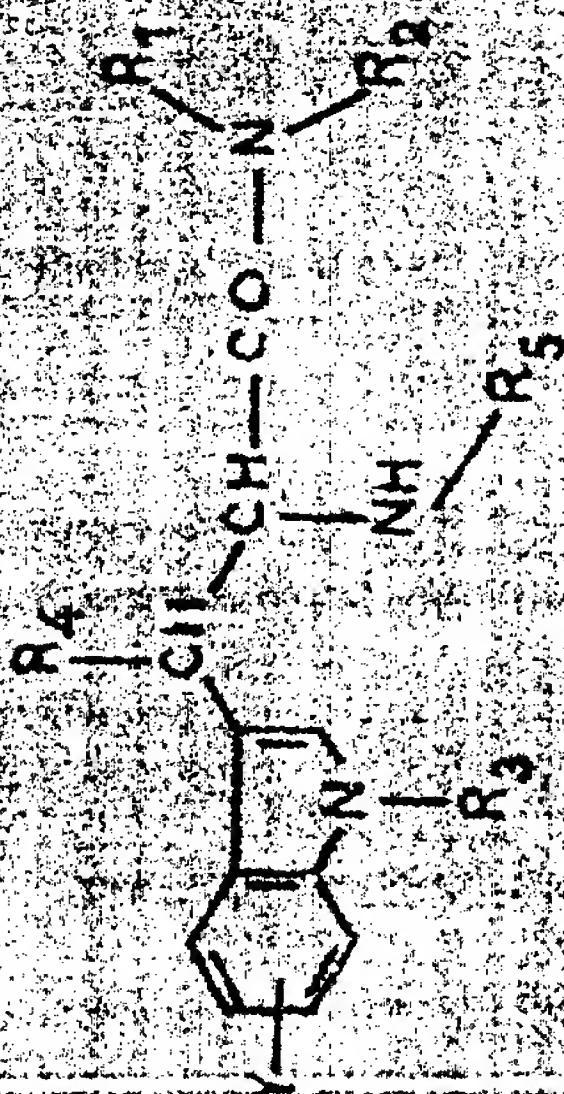
FORMULE 2



FORMULE 1



FORMULE 6



FORMULE 5

